

Ali Kaan Kocer

Dr. med. (bzw. „Dr. med. dent.“ oder „Dr. sc. hum.“)

## **Interspezies-Transfer der Carbapenemase-tragenden Plasmide innerhalb der Patienten**

Fach/Einrichtung: Mikrobiologie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Klaus Heeg

Gramnegative Bakterien, darunter Enterobacteriaceae und Nonfermenter, sind klinisch relevante, häufige Erreger von im Krankenhaus erworbenen Infektionen. Durch die zunehmende Resistenz gegenüber vielen antimikrobiellen Wirkstoffen sind Infektionen durch gramnegative Bakterien zu einem Hauptproblem in der täglichen klinischen Praxis geworden. Von besonderer Bedeutung sind Carbapenem-resistente gramnegative Bakterien, da die verbleibenden Behandlungsmöglichkeiten äußerst begrenzt sind. Die Studien haben bereits gezeigt, dass eine Infektion oder Besiedlung dadurch mit längeren Krankenhausaufenthalten und höheren Sterblichkeitsraten verbunden ist.

In gramnegativen Bakterien können verschiedene erworbene Carbapenem-Resistenzmechanismen gefunden werden, wie z.B. eine beeinträchtigte Permeabilität durch Verlust von Außenmembranproteinen oder Effluxpumpen. Von diesen Mechanismen ist die Produktion einer Carbapenemase jedoch klinisch am bedeutsamsten, da diese Enzyme nicht nur Carbapeneme, sondern auch andere Beta-Laktam-Antibiotika effektiv hydrolysieren und damit inaktivieren können. Erschwerend kommt hinzu, dass Bakterien mithilfe ihrer mobilen genetischen Elemente das Potenzial haben, Carbapenemase durch horizontalen Gentransfer auf verschiedene Spezies zu übertragen. Die konjugativen Plasmide spielen bei dieser Übertragung eine grundlegende Rolle. Obwohl die gastrointestinale Umgebung eines Patienten anhand des Vorhandenseins von Antibiotikaresistenzgenen und Bakterien eine optimale Umgebung für die Plasmidübertragung und damit Carbapenemase-Transfer darstellt, wurde abgesehen von sporadischen Fällen von Transfer innerhalb eines

Patienten relativ wenig berichtet. Somit sind systematische Daten zur Häufigkeit dieses Phänomens nicht verfügbar. Des Weiteren besteht Unklarheit darüber, ob ein Carbapenemase-Transfer zwischen Nonfermentern und Enterobacteriaceae auftreten kann.

Ziel der Studie war, die Funktionsweise des Plasmid-vermittelten Carbapenemase-Transfers zu verstehen und die Häufigkeit dieses Transfers bei Patienten zu untersuchen, die mit einem CRGN kolonisiert und/oder infiziert waren. Zu diesem Zweck wurden insgesamt 196 CRGN-Isolate von 179 Patienten, die zuvor über einen Zeitraum von 16 Monaten gesammelt worden waren, analysiert. Die Analyse ergab, dass 8,9 % der Patienten (16/179) mit mehr als einer CRGN-Spezies kolonisiert und/oder infiziert waren. 6,1 % dieser Patienten (11/179) wiesen mehrere CRE-Spezies auf, während bei 2,8 % (5/179) CRNF und CRE nachgewiesen wurden. Insbesondere bei stationären Patienten mit hämatologisch-onkologischer Grunderkrankung bestand ein signifikant höheres Risiko, mehrere CRGN- und mehrere CRE-Spezies zu erhalten. Die 32 Isolate dieser 16 Patienten, die als potenzielle HGT-Reservoirs zwischen verschiedenen Spezies infrage kamen, wurden ganzgenomsequenziert. Die genomische DNA der Resistenzplasmide wurde aus den zusammengesetzten Entwurfsgenomen extrahiert und verglichen. Fast 10 % der Patienten mit CRE-Besiedlung und/oder Infektion (8/83) hatten mehrere CRE-Spezies mit den gleichen genetischen Mechanismen der Carbapenem-Resistenz. Tatsächlich konnte bei einem weiteren Vergleich des genetischen Inhalts der Plasmide durch WGS ein hoher Grad an Identität zwischen verschiedenen Spezies von demselben Patienten festgestellt werden. Ein Nachweis von HGT zwischen Nonfermentern und Enterobacteriaceae konnte nicht erbracht werden, da die Carbapenem-Resistenzmechanismen bei allen 5 Studienpatienten mit einer CRNF-CRE-Kombination unterschiedlich waren. Somit deutete die WGS-Analyse bei 80 % (8/10; ein nicht erneut kultivierbares Isolat) der Patienten mit multipler CRE, jedoch nicht mit einer CRNF-CRE Kombination, eher auf einen

Transfer zwischen den Spezies als auf einen unabhängigen Erwerb hin. Alle *bla*<sub>OXA-48-like</sub>-, *bla*<sub>VIM-1</sub>- und *bla*<sub>NDM-1</sub>-tragende Plasmide in dieser Studie enthielten die für HGT notwendigen Mobilisierungsmechanismen, womit die Hypothese weiter unterstützt wird, dass bei den Patienten ein Plasmid-vermittelter Carbapenemase-Transfer stattfand.

Zusammenfassend lassen unsere Ergebnisse darauf schließen, dass bei Patienten mit langem Krankenhausaufenthalt und kompliziertem Krankheitsverlauf aufgrund der Grunderkrankung, bei der Antibiotika eingesetzt werden, ein In-vivo-HGT innerhalb von Enterobacteriaceae zu erwarten ist. Zusätzlich ist ein HGT zwischen NF und Enterobacteriaceae nicht sehr häufig. Die genaue treibende Kraft hinter HGT muss noch geklärt werden und erfordert weitere Forschung. Ein besseres Verständnis dieses Phänomens wird dazu beitragen, die epidemische Ausbreitung von Resistenzplasmiden zu minimieren und neue Kandidaten für therapeutische Ziele zu identifizieren. Weiterhin kann es als Leitfaden für Antibiotika-Stewardship-Programme für ein besseres Patientenmanagement dienen.